RECHERCHES

SUR

QUELQUES QUESTIONS

RELATIVES

A LA SEPTICÉMIE

PAR

M. C. DAVAINE

Membre de l'Académie de médecine

(Mémoire lu à l'Académie de médecine le 8 octobre 1872)

PARIS

LIBRAIRIE DE G. MASSON

LIBRAIRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1872

RECHERCHES

SUR QUELQUES QUESTIONS

RELATIVES

A LA SEPTICÉMIE

Parmi les questions que soulève l'étude de la septicémie, il en est deux qui se présentent tout d'abord à l'esprit et que je me propose d'examiner aujourd'hui :

1° La septicémie, expérimentalement produite, envahit-elle tous les animaux indistinctement, ou bien est-elle spéciale à quelques espèces?

2° Quelle est la condition qui donne une virulence extraordinaire au sang d'un animal inoculé par une substance putréfiée?

Pour résoudre la première question, il suffirait de chercher quelle est la moindre quantité de virus septicémique qui tue un animal appartenant à une espèce déterminée. La réponse serait facile si chaque individu d'une même espèce avait une susceptibilité égale à l'égard de ce virus; mais il y a, je pense, sous ce rapport, de notables différences et, par exemple, les animaux très-jeunes m'ont paru beaucoup plus sensibles que les vieux. On ne peut donc déterminer d'une manière absolue l'action du virus septicémique sur une espèce donnée et la chiffrer par un exposant. D'un autre côté, la recherche de la dernière limite de cette action

ne peut se faire que par des tâtonnements, en descendant ou en remontant successivement d'une dose supérieure ou inférieure à une autre, et, pour arriver à une conclusion précise par ce moyen, il faut sacrifier un grand nombre d'animaux d'espèces diverses.

Il ne m'a pas été donné de pouvoir accomplir ce travail; cependant mes recherches, bien que faites sur un petit nombre d'espèces d'animaux, suffiront, je crois, à établir ce point, que l'intensité de l'affection produite par l'introduction de sang putréfié dans l'économie d'un animal n'est pas en rapport avec le volume ou la masse de cet animal, et qu'elle est en rapport, au contraire, avec la nature de son milieu intérieur, pour me servir d'une expression de M. Claude Bernard; qu'elle est enfin une question d'espèce.

Nous savons que le lapin est d'une sensibilité extraordinaire au virus septicémique: il est tué par un trillionième ou même un quatrillionième de goutte de sang virulent; en outre, chez cet animal, après l'inoculation, la mort est rapide et presque fatale.

Le cobaye est un rongeur comme le lapin : élevé et nourri dans les mêmes conditions, mais, d'un volume bien moindre, il devrait être plus sensible encore au virus septicémique, si c'était ici une question de masse. Un relevé statistique de mes expériences va nous éclairer sur ce point : j'ai inoculé 76 cobayes avec des fractions de goutte de sang septicémique: sur 44 qui ont reçu une quantité de ce virus variant de une demi-goutte à un cinq-centième de goutte, 34 sont morts; 10 ont survécu.

Sur 27 qui ont été inoculés avec une dose variant de un millième à un cinq-millième de goutte, 9 sont morts; 18 ont survécu.

Sur 11 qui ont été inoculés avec une dose variant de un dix-millième à un millionième de goutte, 3 sont morts et 8 ont survécu.

On voit, par ce relevé, que le cobaye n'est pas toujours atteint par des doses de virus relativement fortes; qu'il l'est

rarement par des doses relativement faibles, et qu'il est épargné par les doses infiniment petites qui tuent cependant le lapin.

Pour achever de donner quelques aperçus relativement à cette question, je mentionnerai deux expériences faites sur le rat, une sur la souris, et quelques autres sur des oiseaux.

Un rat fut inoculé une fois avec un cent-millième de goutte, une autre fois avec un dix-millième de goutte de sang septicémique, sans en paraître aucunement impressionné; une souris, inoculée avec un cent-millième de goutte, mourut le lendemain de septicémie, ainsi que l'inoculation de son sang au lapin l'a démontré.

5 poulets reçurent un centième, un millième, un dix-millième, un cent-millième et un millionième de goutte de sang d'un lapin mort de septicémie; 4 pigeons reçurent un centième, un millième, un dix-millième et un cent-millième de goutte du même sang ; aucun de ces animaux ne fut malade.

Ces expériences nous prouvent que les diverses espèces d'animaux sont diversement impressionnées par le virus septicémique; comme l'on pouvait, au reste, le prévoir par analogie, d'après la considération que les maladies contagieuses ou virulentes sont spéciales à certaines espèces et qu'elles atteignent très-rarement un grand nombre d'espèces différentes.

A ce point de vue, il peut être intéressant de rapprocher de la septicémie les effets de l'inoculation de la maladie charbonneuse sur les animaux dont nous venons de parler.

J'ai dit, dans ma précédente communication, que le cobaye est constamment tué par un millionième de goutte de sang charbonneux, et qu'il peut l'être encore par un cent-millionième de goutte. Des expériences semblables m'ont fait voir que le lapin est constamment tué par une dose inférieure à un millième de goutte de sang charbonneux, mais qu'il n'en est plus de même pour des doses plus faibles : 4 lapins ont été inoculés avec un dix millième de goutte, 4 avec un cent

millième, 6 avec un cinq-cent-millième, 5 avec un millionième, 1 avec un dix-millionième et un avec un cent-millionième de goutte de sang charbonneux ; un seul de tous ces animaux mourut.

La sensibilité du cobaye et du lapin aux virus septicémique et charbonneux est donc précisément inverse.

2 rats blancs furent inoculés avec un centième et 2 avec un dix-millième de goutte de sang charbonneux et moururent ; 1 autre rat de la même espèce inoculé avec un cent-millième et 2 avec un millionième de goutte du même sang ne furent point malades ; 3 souris blanches, inoculées avec un centième, un dix-millième et un millionième de goutte, moururent après une longue incubation.

Des pigeons, des poules et des dindons ne se sont pas trouvés moins réfractaires au charbon qu'à la septicémie.

En somme, la septicémie et le charbon, maladies très-analogues, respectent les oiseaux (au moins dans certaines limites) et atteignent les mammifères; mais ceux-ci ont des aptitudes diverses à ces deux maladies, aptitudes qui ne sont déterminées ni par le volume de l'animal, ni même par le voisinage des espèces.

Examinons maintenant la seconde question que nous nous sommes proposé de résoudre, à savoir : quelle est la condition qui donne une virulence extrême au sang d'un animal inoculé par une substance putréfiée.

Dans l'étude de cette question je ne me suis préoccupé ni de la nature de la septicémie, ni de rechercher si le virus qui la produit est un vibrion, une bactérie ou bien une substance toxique qu'ont découverte des savants allemands, et qu'ils ont appelée la *sepsine*. Car si l'on arrive à reconnaître la condition qui favorise dans le sang vivant le développement d'un ferment né au dehors dans une matière putréfiée, on reconnaîtra par cela même et la nature de la septicémie et celle de son virus ; en effet, les travaux de M. Pasteur nous ont appris que le ferment de la putréfaction appartient à la famille des *vibrioniens*.

Avant d'exposer les expériences qui, j'espère, donneront la solution de cette question, il m'importe de faire connaître les faits et les idées dont la filiation m'a conduit à les pratiquer. De cette manière elles seront placées dans leur vrai jour ; elles ne donneront point de prise au doute ou à l'incertitude et n'auront point besoin de commentaire qui montre leurs rapports avec la question dont nous nous occupons.

Nous savons déjà que le sang putréfié à l'air libre et dans des conditions ordinaires possède une faculté virulente très-variable : tel sang tue un lapin à la dose de un millième de goutte, tel autre ne le tue que par dix ou quinze gouttes. Quelles sont les conditions qui déterminent une variation si grande? Il y en a probablement plusieurs, mais assurément l'opinion qui paraîtra la plus rationnelle, c'est qu'il y a des degrés dans la putréfaction et que la substance la plus putréfiée est la plus toxique. C'est donc cette substance qui tuera à la moindre dose.

Or, on sait que les matières qui se putréfient acquièrent avec le temps une fétidité de plus en plus grande, et l'on en conclura nécessairement que le sang le plus ancien est le plus virulent. Cette opinion, toute rationnelle qu'elle paraisse, ne peut acquérir une certitude absolue que par une vérification expérimentale. Dans ce but, j'ai pris à la boucherie, de loin en loin pendant cinq ans, divers échantillons de sang de bœuf que j'ai gardés.

J'ai inoculé 103 cobayes avec du sang de ces diverses époques, à des doses qui ont varié entre dix gouttes et un centième de goutte. Un relevé statistique de tous ces cas pourrait avoir de l'intérêt, mais il prendrait beaucoup de temps ; je me bornerai donc à en extraire quelques groupes que je comparerai entre eux. Un premier groupe comprendra les animaux inoculés avec du sang conservé de un à dix jours ; ils sont au nombre de 22. (La température du laboratoire a toujours été supérieure à 14 degrés centigrades.) Un second groupe comprendra ceux qui l'ont été avec du sang conservé de onze à soixante jours ; ils sont au nombre de 44. Sur les 22 cobayes du premier groupe, 17 ont été

inoculés à la dose de une goutte à un centième de goutte : 12 sont morts ; 5 ont survécu. Sur les 44 cobayes du second groupe, 26 ont été inoculés à la dose de une goutte à un centième de goutte : 1 est mort, 25 ont survécu.

On voit donc par ces faits, contrairement à ce qu'on eût pu supposer, que le sang le moins ancien est le plus virulent.

Maintenant, si l'on compare deux groupes formés, l'un des animaux inoculés avec du sang de un à soixante jours qui sont au nombre de 66, et l'autre des animaux, au nombre de 16, qui ont été inoculés avec du sang de quinze mois à cinq ans, on trouve que, dans le premier groupe, 13 sont morts avec une dose inférieure à 2 gouttes, et que dans le second aucun animal n'est mort avec une dose inférieure à 4 gouttes.

D'après les résultats de ces expériences, le degré de septicité du sang putréfié à l'air libre et dans les conditions ordinaires n'est point en rapport avec l'intensité de la fétidité, et, loin de devenir de plus en plus toxique en vieillissant, le sang perd, après quelques jours, une partie de la virulence qu'il avait d'abord acquise.

Mes expériences sur des lapins ont donné des résultats tout à fait semblables ; je crois inutile de les rapporter ici.

Le fait de la diminution de la virulence d'une substance putréfiée par une putréfaction plus grande, autant que nous la jugions par l'impression qu'en reçoivent nos sens, n'est pas sans analogue ; en effet, j'ai rapporté dans ma précédente communication deux faits qui rendent très-vraisemblable que le sang d'un animal septicémique perd en grande partie la virulence par la putréfaction qui s'en empare après la mort. Je vais rapporter un troisième fait qui, je pense, confirmera pleinement les deux précédents.

Un lapin qui avait été inoculé avec un cinq-cent-millième de goutte de sang étant mort le 24 septembre dernier, son sang fut recueilli dans une éprouvette et deux lapins furent aussitôt inoculés, l'un avec un cinq-cent-millième, l'autre avec un millionième de goutte ; tous les deux moururent en

moins de quarante-huit heures. La virulence du sang du premier lapin étant ainsi bien constatée, ce liquide fut conservé jusqu'au 13 septembre, c'est-à-dire pendant neuf jours, puis inoculé à deux lapins, aux doses de un dix-millième et un deux-millième de goutte.

Ces deux lapins moururent en moins de quarante heures; le virus n'était donc point encore épuisé. Une nouvelle inoculation fut pratiquée à deux lapins aux mêmes doses de un dix-millième et un deux-millième de goutte de sang, le 27 septembre, donc après vingt-trois jours de conservation. Ces deux lapins ne furent nullement malades; ils sont encore (6 octobre) parfaitement bien portants.

Quelle peut être la cause de la disparition plus ou moins complète du virus septicémique dans le sang qui se putréfie? Cette cause est très-probablement le dégagement de produits ammoniacaux et hydrosulfurés qui exercent une action toxique sur le virus. Or, il est clair que la diminution de la virulence du virus septicémique et celle du virus de la putréfaction sont des phénomènes corrélatifs, et qu'ils sont dus à la même cause.

Que la putréfaction tue un virus, nous avons déjà constaté ce fait pour le charbon; mais qu'un virus soit tué par son produit, c'est ce qu'il est moins facile d'admettre; cependant, sans parler des animaux qui s'asphyxient dans un air confiné, il se produit tous les jours sous nos yeux un phénomène analogue, que les chimistes et beaucoup d'industriels connaissent parfaitement.

Lorsqu'un moût de raisin est peu riche en substance sucrée, la fermentation qui s'établit se continue jusqu'à ce que tout le sucre soit converti en alcool; elle s'arrête alors parce que le ferment (*Torula cerevisiæ*) ne trouve plus d'aliment pour se reproduire. Lorsque le moût est riche en sucre, la fermentation qui s'est établie peut s'arrêter avant que la totalité du sucre ait été convertie en alcool; mais ici ce n'est point que le ferment manque d'aliment, c'est parce que l'alcool qu'il a produit en certaine quantité s'oppose à sa reproduction ou bien le tue. Or, dans ce cas, si l'on

enlève l'alcool par la distillation, la substance nuisible au développement du *Torula cerevisiæ* étant éliminée, la fermentation se rétablit et se continue jusqu'à la destruction totale du sucre ou jusqu'à ce qu'un excès d'alcool vienne de nouveau l'interrompre. Un appareil de distillation ou d'élimination qui enlèverait ce produit à mesure qu'il se forme, sans élever trop la température, permettrait au ferment de se multiplier tant qu'il resterait dans le moût une molécule de sucre.

Si le virus de la putréfaction se détruit, en grande partie au moins, par les produits ammoniacaux et hydrosulfurés, comme le *Torula cerevisiæ* se détruit par l'alcool, on communiquerait à ce virus une plus grande puissance, si l'on éliminait du liquide en putréfaction ces produits ammoniacaux et hydrosulfurés à mesure qu'ils se forment.

L'appareil qui pourrait donner ce résultat existe ; c'est un organisme animal. On sait, en effet, et j'aurais à peine besoin de le rappeler ici, que les produits ammoniacaux formés au sein de l'économie animale sont éliminés par les reins ; on sait encore, par une expérience remarquable de notre collègue M. Claude Bernard, que le gaz acide sulfhydrique introduit dans la circulation est rapidement exhalé par les voies respiratoires.

Si le virus de la putréfaction introduit dans l'économie vivante exerçait sur le sang contenu dans les vaisseaux la même action qu'il exerce sur le sang renfermé dans un vase, l'ammoniaque étant éliminé par les voies urinaires et l'acide sulfhydrique par les voies respiratoires, la production indéfinie du virus ne rencontrerait aucun obstacle, et, par là, on expliquerait la virulence extrême acquise par le sang d'un animal qui serait le siége d'un tel phénomène.

Nous ne pouvons réaliser expérimentalement toutes les conditions dont nous venons de parler, mais nous pouvons au moins en réunir quelques-unes ou en créer d'analogues. Or, si nous arrivons par ces moyens artificiels à donner au sang, en dehors de l'économie vivante, une virulence aussi grande ou presque aussi grande que celle qu'il acquiert au

dedans, nous aurons, je pense, résolu le problème dont nous nous occupons.

La première condition que rencontre le ferment septique introduit dans le sang d'un mammifère, c'est une chaleur plus que tropicale, c'est 37 à 38 degrés centigrades. Or, il suffit de quatorze à quinze heures pour qu'un lapin inoculé soit totalement envahi par le ferment ou virus septique et qu'il meure. Si nous en jugeons par nos observations sur la conservation plus ou moins longue de la faculté virulente du sang putréfié et surtout de celle du sang septicémique, nous comprendrons que la virulence primitivement acquise ne devra disparaître qu'après un certain nombre de jours ; or, en maintenant du sang à une température de 37 degrés centigrades pendant quatorze heures, la virulence rapidement acquise ne sera pas sitôt détruite et l'inoculation nous permettra de mesurer son intensité. Nous pouvons encore, par l'introduction dans le sang frais d'une petite proportion de sang déjà putréfié, réaliser une nouvelle condition de la septicémie expérimentale.

D'après ces vues, j'ai fait les expériences suivantes; mais d'abord rappelons-nous que, dans toutes les recherches antérieures, le sang putréfié à l'air libre n'a jamais été inoculable à une dose moindre que un deux-millième de goutte :

Expériences. — Du sang pris à la boucherie et n'ayant aucune odeur de putréfaction fut placé dans deux éprouvettes : dans l'une, j'introduisis du sang putréfié dans la proportion de un millième, et dans l'autre dans la proportion de un centième. Le mélange ayant été opéré, les deux éprouvettes furent placées dans une *couveuse artificielle* dont la température varia de 35 à 39 degrés centigrades.

Quatorze heures après, les deux éprouvettes furent retirées de la *couveuse;* le sang avait acquis une fétidité très-prononcée.

Celui de la première éprouvette fut inoculé à deux lapins aux doses de :

1 cinquante-millième de goutte,
1 millionième de goutte.

Le premier lapin mourut en seize heures, et le second douze jours après l'inoculation.

Le sang de la seconde éprouvette, qui avait recu un centième de sang putréfié, fut inoculé à trois lapins aux doses de :

1 dix-millième de goutte,
1 cinquante-millième de goutte,
1 millionième de goutte.

Les deux premiers moururent en vingt-cinq heures, et le troisième trente-six heures environ après l'inoculation.

Quoique ces résultats fussent suffisamment concluants, je pensai que, dans cette expérience, on pourrait réaliser une condition de plus en mêlant avec le sang une substance qui absorberait les produits de la putréfaction à mesure qu'ils se formeraient; par exemple, du charbon animal ou du carbonate de plomb. Cependant on ne pouvait prévoir l'action de ces deux corps sur le virus même; c'était à l'expérience de répondre.

En conséquence, je pris à la boucherie du sang d'un bœuf récemment tué et je le divisai en trois parties; la première fut mêlée avec un volume égal de charbon animal, et la seconde avec un volume égal de carbonate de plomb. La troisième partie ne reçut aucun mélange. Au moment de cette opération, le sang ayant déjà acquis une légère odeur de putréfaction, je ne crus pas devoir y ajouter de sang putréfié.

Ces trois portions de sang furent placées dans la *couveuse artificielle*, dont la température fut maintenue à 27 ou 28 degrés centigrades. Quatorze heures après, une partie de chacun de ces échantillons de sang fut retirée de la couveuse. Les deux premiers avaient une odeur de putréfaction à peine sensible, le troisième était fétide; le carbonate de plomb avait acquis une coloration jaunâtre.

Le sang mêlé de charbon animal fut inoculé à trois lapins aux doses de :

1 millionième de goutte,
1 cent-millionième de goutte,
1 billionième de goutte.

Le premier de ces animaux mourut en dix-huit heures, le second en vingt-trois heures et le troisième en vingt et une heures.

Le sang mêlé de carbonate de plomb fut inoculé à deux lapins aux doses de :

1 millionième de goutte,
1 cent-millionième de goutte.

Le premier mourut en vingt heures, le second en vingt-neuf heures.

Le sang pur fut inoculé aux doses de :

1 cent-millième de goutte,
1 millionième de goutte,
1 cent-millionième de goutte.

Le premier lapin inoculé mourut en vingt-huit heures, le second et le troisième en quarante heures environ.

Si l'on mesurait l'activité du virus à la durée de la vie dans ces trois séries d'expériences, on constaterait que le sang mêlé de charbon avait acquis une puissance presque double de celle du sang resté sans mélange.

Une partie de ces trois portions de sang avait été maintenue dans la *couveuse;* elle en fut retirée, après y avoir passé dix-neuf heures, pour être inoculée à des lapins.

Le sang mêlé de charbon le fut aux doses de :

1 dix-millième de goutte,
1 cent-millième de goutte,
1 billionième de goutte.

Le premier et le second de ces animaux moururent en vingt-huit heures, le troisième en vingt-deux heures.

Le sang mêlé de carbonate de plomb fut inoculé aux doses de :

1 dix-millième de goutte,
1 cent millième de goutte,
1 billionième de goutte.

Le second seul des lapins mourut, mais tardivement, soixante heures environ après l'inoculation.

Dans une nouvelle expérience, du sang mêlé avec deux fois son volume de charbon animal étant resté dix heures seulement dans la *couveuse* à la température de 37 à 38 degrés centigrades, fut inoculé à trois lapins aux doses de:

1 cent-millionième de goutte,
1 dix-billionième de goutte,
1 trillionième de goutte.

Le premier mourut en quarante-huit heures; les deux autres ne furent point atteints.

D'après ces expériences, on voit que le charbon animal favorise le développement du virus de la septicémie et que le carbonate de plomb, qui agit d'abord dans ce sens, acquiert bientôt des propriétés toxiques; mais il en ressort surtout ce fait, que le ferment de la putréfaction acquiert, dans le sang sorti des vaisseaux d'un animal, une activité virulente tout aussi grande que celle qu'il acquiert dans le sang de cet animal vivant lorsqu'il trouve au dehors des conditions analogues à celles qu'il trouve au dedans.

L'ensemble des faits qui viennent d'être exposés successivement suffit, je crois, à montrer l'identité du virus de la septicémie avec le ferment de la putréfaction.

En effet, dans des conditions de température identiques l'un et l'autre se produisent dans le même espace de temps. L'un et l'autre perdent en partie leur virulence par une conservation plus ou moins longue. L'un n'est engendré dans l'organisme animal que par la pénétration de l'autre dans cet organisme. L'un et l'autre tuent également le lapin à des doses infiniment petites. Enfin l'un et l'autre produisent chez l'animal inoculé des phénomènes identiques dans leurs manifestations et dans leur durée.

La septicémie est donc une putréfaction, putréfaction qui s'accomplit dans le sang d'un animal vivant. Sans doute, elle n'est point accompagnée de l'odeur qui caractérise pour

nous la putréfaction, car pendant la vie ses principes odorants sont éliminés à mesure qu'ils se forment; mais le ferment reste, il s'accumule dans l'économie jusqu'à ce qu'il la détruise. Dès lors l'élimination des produits ammoniacaux et hydrosulfurés n'ayant plus lieu, le cadavre acquiert en peu d'heures une fétidité qu'on ne remarque pas dans les cas où la mort est déterminée par une autre cause. Ce phénomène est des plus apparents chez les animaux morts de l'inoculation du virus septicémique.

Mais n'observons-nous pas des phénomènes semblables chez l'homme qui succombe aux maladies septiques? Combien de fois, lorsque la vie est sur le point de s'éteindre, lorsque les fonctions éliminatrices cessent de s'accomplir, n'a-t-on pas été frappé de l'odeur cadavérique que déjà le malade répand autour de lui; et souvent, après la mort, n'est-il pas nécessaire de hâter le moment de la sépulture? C'est que, dès avant la mort, le malade était la proie de la putréfaction.

En pénétrant et en se développant dans l'économie animale, l'agent de la putréfaction reste identique avec lui-même, bien que nous lui donnions ici le nom de *ferment*, là celui de *virus*. Dans les faits que nous venons d'examiner, nous reconnaissons que cet agent (ferment ou virus), pour jouer l'un ou l'autre rôle, n'a pas besoin de se transformer ou de changer de nature; il suffit que, d'une et d'autre part, il trouve un milieu semblable et des conditions analogues. S'il acquiert chez des animaux vivants des propriétés plus puissantes que dans une substance morte, c'est qu'il y trouve une température plus élevée et un milieu sans cesse épuré des produits toxiques qui s'y engendrent.

Je n'insiste pas sur ces considérations générales, quoiqu'il soit bien évident que les conditions dans lesquelles se propage le ferment septicémique ne lui sont point spéciales, et que les maladies septiques en général trouvent leur origine dans des conditions de même ordre.

Aussi peut-on se demander si, dans les matières putréfiées, le ferment qui devient chez le lapin un virus redoutable, est

le seul principe qui puisse envahir l'économie animale et y produire une maladie virulente. Je crois pouvoir répondre que le ferment de la septicémie dont nous venons de faire l'étude n'est pas le seul virus qui soit contenu dans les matières en putréfaction; mais pour mettre les autres en évidence, il faut posséder un moyen de les isoler. Ce moyen ne sera peut-être pas toujours introuvable.

C'est une question sur laquelle j'espère pouvoir revenir un jour.

Paris. — Imprimerie de E. Martinet, rue Mignon, 2.